

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **90109730.3**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 9/68**

(22) Anmeldetag: **22.05.90**

(30) Priorität: **26.05.89 CH 1989/89**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.11.90 Patentblatt 90/48

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT CH DE ES FR IT LI

(71) Anmelder: **Gergely, Gerhard, Dr.**
Gartengasse 8
A-1050 Wien(AT)

(72) Erfinder: **Gergely, Gerhard, Dr.**
Gartengasse 8
A-1050 Wien(AT)
Erfinder: **Tritthart, Wolfgang, Dr.**
Allgäu 36
A-9400 Wolfsberg(AT)

(74) Vertreter: **Büchel, Kurt F., Dr.**
Bergstrasse 297
FL-9495 Triesen(LI)

(54) **Kaugummi zur Mund- und Rachendesinfektion, sowie Verfahren zu seiner Herstellung.**

(57) 0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Mund- und/oder Rachendesinfiziens liegen in oder an einer Matrix, die 100 Gewichtsteile Kaugummibase enthält, und/oder in einer die Matrix umhüllenden Dragéeschicht vor. Eine solche pharmazeutische Zubereitung dient u.a. der Verhinderung der Plaque-Bildung. Als Desinfektionsmittel kommt insbesondere Cetylpyridiniumchlorid in Frage. In der Matrix liegen vorzugsweise ausserdem 2 bis 15 Gewichtsteile einer lipoiden Substanz und/oder 5 bis 20 Gewichtsteile eines Sprengmittels vor, auf dem bevorzugt das Desinfektionsmittel aufgebracht bzw. verteilt ist. Zur Herstellung dieses Kaugummis wird gemahlene Kaugummibase mit Pulverteilchen wenigstens eines Zuschlagstoffes, die mit Fetten und/oder Wachsen überzogen sind, unter Kühlung gemischt. Der Mischung und/oder einer sie überziehenden Drageeschicht werden 0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Desinfektionsmittels zugesetzt. Anschliessend wird in gekühlten Vorrichtungen zu Tabletten verpresst.

EP 0 399 479 A1

Kaugummi zur Mund- und Rachendesinfektion, sowie Verfahren zu seiner Herstellung

Die Erfindung betrifft einen Kaugummi nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1. Für die Desinfektion des Mund- und Rachenraumes bei grippalen Infekten und anderen, durch Viren, Bakterien bzw. Kokken verursachten Krankheitsbildern sind bisher im wesentlichen mit geeigneten Wirkstoffen beladene Gurgel- oder Sprühlösungen, sowie Lutschtabletten vorgeschlagen worden (deutsche Apothekenzeitung 16.10.1986, Seite 2281ff). Beim Gurgeln erreichen die Wirkstoffe nur die vordere Mundhöhle und das nur kurzfristig; vom Verschlucken der Gurgellösung wird wegen der Konzentration abgeraten; Mandeln und Rachen werden so kaum behandelt. Besser sind daher Sprühlösungen, aber auch diese haben eine nur sehr kurze Einwirkungszeit. Lutschtabletten ermöglichen zwar eine Verlängerung der Einwirkungszeit, doch ist diese auch hier immer noch meist auf wenige Minuten beschränkt; ein vorzeitiges Zerbeißen und Verschlucken - insbesondere bei Kindern - ist nie ganz auszuschliessen. Hohe Konzentrationen von Cetylpyridiniumchlorid (CPC) wie auch von anderen Wirkstoffen können zu Schleimhautläsionen führen. Dies kann auftreten, wenn die Tabletten - wie bei Lutschtabletten üblich - direkt an den Schleimhäuten anliegen. Der mit dem Wirkstoff beladene Speichel kommt kaum in nennenswertem Umfang mit dem Plaque-Belag auf den Zähnen in Kontakt, der ein bevorzugter Nährboden für Bakterien ist.

Alle diese Formulierungen finden auch Anwendung bei Entzündungen der Tonsillen, die einerseits Abwehrfunktionen gegen Infektionen haben, andererseits aber auch die Eintrittspforten für Mikroorganismen und Toxine in die Blutbahn sind. So sind pro ml Speichel 10^7 - 10^9 , pro Gramm Plaque 10^{11} - 10^{12} Mikroorganismen vorhanden. Meist ist die Veränderung der Abwehrlage durch virale Infektionen die Voraussetzung zum Ausbruch einer akuten Erkrankung der dann oft eine sekundäre bakterielle Infektion folgt. Als Antiseptika für die Mund- und Rachendesinfektion kommen Desinfizienten wie 8-Hydroxychinolin, 2,4-Dichlorbenzylalkohol, Kresole, Povidon-Jod, Hexetidin, Hexamidin, Chlorhexidin und quartäre Ammoniumverbindungen, im besonderen Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid in Frage. Ebenso werden Lokalantibiotika wie Bacitracin oder Tyrothricin zur Rachendesinfektion verwendet. Cetylpyridiniumchlorid hemmt in vitro bei einer Konzentration von 0,05 % innerhalb 30 Sekunden Einwirkdauer das Wachstum von Streptococcus pyogenes, Streptococcus aureus und Candida albicans. α -Hämolysierende Streptokokken, sowie die oben genannten Streptococcus aureus und pyogenes werden um 80 - 90 % auch in vivo reduziert. Cetylpyridiniumchlorid verhindert auch die Ausbildung von Zahnplaque. Eine Untersuchung mit artifizieller Zahnplaque aus Streptococcus mutans zeigte die Reduktion der Säurebildung durch Mikroorganismen bei Desinfektion mit 0,1%iger Cetylpyridiniumchlorid-Lösung. In einem vorläufigen Memorandum wird von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA für Erwachsene und Kinder über 3 Jahren eine Dosierung von 0,025 - 0,1 % für Spüllösung und Lutschtabletten empfohlen. Bisher gibt es neben den desinfizierenden Spray und Gurgellösungen zahlreiche Cetylpyridiniumchlorid-Tabletten in Dosierung von 0,5 bis 2,5 mg pro Einzeldosis. So befindet sich in der US Pharmacopoea eine Monographie zu Cetylpyridiniumchlorid-Pastillen.

Um diese Nachteile zu vermeiden, hat man daher schon vorgeschlagen (FR-A-23 20083, 1977; US-A-1,396,641, 1921), das Desinfektionsmittel in einen Kaugummi einzubauen. Diesem (schon sehr altem!) Vorschlag stellten sich aber unerwartete Hindernisse in den Weg, so dass er sich bis heute nicht verwirklichen liess:

Bei konventioneller, in der Lebensmittelbranche üblicher Kaugummiherstellung wird der Wirkstoff in die Kaugummibase eingeknetet und damit vollkommen inkorporiert. Nun handelt es sich z.B. bei Cetylpyridiniumchlorid (CPC) um eine äusserst apolare, sehr gut fettlösliche Substanz. Besonders die langkettige Cetylgruppe des Moleküls ist fettähnlich und auch gut emulgierbar. Wird nun CPC in Kaugummimasse mit hohen Fettbestandteilen eingeknetet, ist die Freisetzung des wirksamen Bestandteiles stark reduziert, beispielsweise auf maximal 20 % innerhalb einer Kauzeit von 15 bis 30 Minuten. Das französische Patent gibt sogar an, dass der Wirkstoff erst nach 15 Minuten freigesetzt wird. Damit ist aber die erwünschte Desinfektion des Mund- und Rachenraumes nicht möglich.

Die Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, einen Mund und Rachen desinfizierenden Kaugummi zu schaffen, der die besprochenen Nachteile herkömmlicher Zubereitungen nicht aufweist. Dies gelingt überraschend durch die im Kennzeichen des Anspruchs 1 beschriebenen Merkmale. Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung, sowie ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Kaugummi-Zubereitung sind in den Kennzeichen der Unteransprüche beschrieben.

Die Herstellung von Kaugummi aus Granulat ist zwar schon in der WO-A-8603967 beschrieben worden; doch wird dort ein Anteil an Fetten und/oder Wachsen von 20 - 40 Teilen gefordert. Grosse Anteile an Fetten oder Wachsen wirken sich aber aufgrund der erwähnten hohen Lipophilie des Wirkstoffes auf die Freisetzung negativ aus. Bei den erfindungsgemässen lipophilen Wirkstoffen wird daher schon mit 2 - 15 %

Fettanteilen eine Verarbeitung der Granulatmischung zu Tabletten möglich, die auch später beim Kauen zur Ausbildung des Kaugummis führen.

- 5 Diese Reduktion des lipophilen Anteils führt überraschenderweise zu einer Steigerung der Wirkstofffreisetzung um mindestens 10 % auf bis zu etwa 45 % CPC innerhalb von 15 Minuten; dies ist aber zur Erlangung einer desinfizierenden Wirkkonzentration während der ersten Minuten der Kauzeit noch immer unbefriedigend. Wünschenswert wäre ein Anstieg der CPC-Freisetzung innerhalb von 10 Minuten auf 60 - 70 %.

- 10 Die an sich logische Erhöhung der löslichen Komponenten in der Tablettiermasse führte nicht zur gewünschten Erhöhung der Diffusion von CPC aus der Kaugummimatrix. Überraschenderweise kann durch Zusatz wenigstens einer der in Anspruch 3 genannten Substanzen die Wirkstofffreisetzung verbessert werden. Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon wird üblicherweise bei der Herstellung von Tabletten als Sprengmittel zur Verbesserung der Zerfallszeit eingesetzt. Überraschenderweise führt jedoch ein Teil an quervernetztem Polyvinylpyrrolidon im erfindungsgemässen Kaugummi nicht nur zur üblichen verbesserten Sprengwirkung, sondern vor allem zu einer verbesserten Diffusion des Wirkstoffes CPC durch die und aus 15 der Kaugummimatrix. Dies insbesondere dann, wenn - wie später noch erläutert - der Wirkstoff ubiquitär auf der Substanz aufgezogen wird. Dies verbessert die Freisetzung und ermöglicht eine ganz besonders kontinuierliche Wirkstoffabgabe während des Kauens. Diese Verbesserung der Diffusion aus einer Kaugummimatrix führt dazu, dass in der ersten Minute eine Initialdosis an CPC von etwa 25 - 30%, nach 3 Minuten von etwa 40 % und nach 10 Minuten von insgesamt etwa 60% freigesetzt wird, d.h., dass der Anteil an 20 freigesetztem CPC gegenüber der Grundformulierung nochmals um fast 50 % erhöht ist. Nach einer Initialdosis von etwa 0,5 - 0,6 mg wird während eines Zeitraumes von 15 Minuten kontinuierlich CPC aus dem erfindungsgemässen Kaugummi freigesetzt; so entsteht eine desinfizierende Lösung mit entsprechender Wirkstoffkonzentration.

- 25 In der DE-A1 29 22670 war zwar schon ein Kaugummi vorgeschlagen worden, bei dem Wirkstoffe so eingebracht werden sollten, dass sie in porösen Teilchen, wie z.B. Aluminiumhydroxyd, Aluminiumoxyd, zellulosehaltigen Gerüstbestandteilen, Calciumkarbonat o.dgl. eingelagert sind. Wie eingangs erwähnt, konnten sich die Kaugummis jedoch nicht durchsetzen, sei es aus herstellungstechnischen Schwierigkeiten, sei es weil die Wirkstoffabgabe doch nicht in befriedigender Weise sichergestellt werden konnte. Die erfindungsgemäss vorgeschlagenen Substanzen hingegen verbessern die Diffusion der Desinfektionsmittel 30 aus dem Kaugummi in den Speichel.

Beim erfindungsgemässen Kaugummi liegt der Wirkstoff in dem therapeutischen System inkorporiert vor. Durch eine gleichmässige Wirkstofffreisetzung während etwa 10 Minuten werden die therapeutisch relevanten (und keine überhöhten!) Wirkstoffkonzentrationen mit Speichel gebildet, so dass das Risiko von Mikroläsionen reduziert ist.

- 35 Im besonderen ist vorgesehen, den erfindungsgemässen Kaugummi als Prophylaktikum gegen Karies und Gingivitis einzusetzen. Vom Cetylpyridiniumchlorid ist bekannt, dass Zahnplaque reduziert wird. Durch das Kauen der wirkstoffhaltigen Kaugummimasse werden desinfizierende Wirkkonzentrationen direkt an die Zähne und das Zahnfleisch herangebracht, und es kommt gleichzeitig noch zu einem mechanischen Angriff auf den Plaque. Nur dadurch kann der gewünschte therapeutische Effekt erzielt werden. Daher ist auch die 40 Reduktion der Zahnplaque hier günstiger als bei herkömmlichen Lutschtabletten.

Jedoch sind auch Dequaliniumchlorid (das allerdings einen etwas bitteren Geschmack aufweist) und Tyrotricin (das in der Verarbeitung besonderer Vorkehrungen bedarf), sowie Benzalkoniumchlorid, letzteres insbesondere in Mischung mit CPC, im erfindungsgemässen Kaugummi mit Vorteil anzuwenden.

- 45 Die Herstellung der Wirkstoffmatrix erfolgt z.B. durch Aufziehen einer vorzugsweise alkoholischen Lösung des Wirkstoffes auf 20 - 60 % der vorgeschlagenen Substanz. Sie wird in einem Zwangsmischer vorgelegt, mit der alkoholischen Wirkstofflösung befeuchtet, homogen durchgemischt und anschliessend getrocknet.

Dieses Aufziehen des Wirkstoffes auf die Substanz ist zweckmässig, um den gewünschten Effekt der verbesserten Freisetzung zu erzielen und wirkt sich vorteilhaft auf seine gleichmässige Verteilung aus.

50

55

Beispiel 1: Tablettenkerne					
	I	II	III	IV	V
Gummibase	100	100	100	100	100
Fettsäuretriglycerid	5	2	8	5	2
Lactose	90	56	100	80	56
Sorbit	26	63	13,2	36,35	63
Quervernetztes PVP	10	10	10	15	10
Stärke	5		5		
Cetylpyridiniumchlorid	0,4	0,4			
Benzalkoniumchlorid			0,1		
Dequaliniumchlorid				0,05	
Tyroticin					0,4
Talkum	5	10	5	5	10
Magnesiumstearat	5	5	5	5	5
Aroma	12	12	12	12	12
Süßstoff	1,6	1,6			
	VI	VII	VIII		
Gummibase	100	100	100		
Fettsäuretriglycerid	5	5	5		
Lactose	65,4	56	51		
Sorbit	26	50	40		
Talkum	10	8	10		
Magnesiumstearat	-	4	5		
Aroma	12	12	12		
Süßstoff	1,6	3,0	1,6		
Wirkstoffmatrix	40	22,0	35,5		

Beispiel 2: Wirkstoffmatrix:				
	I	II	III	IV
Tyroticin	1,0			
Cetylpyridiniumchlorid		1,0	2,0	
Benzalkoniumchlorid		1,0		
Dequaliniumchlorid				0,5
Avicel (mikrokristalline Zellulose)	20			
Natriumalginat	19			
Na-carboxymethylcellulose				35
Quervernetztes PVP		20	20	

Die Herstellung erfolgt ähnlich dem in PCT/EP85/00735 beschriebenen Verfahren.

100 Teile handelsübliche Kaugummibase, bestehend aus Latex und handelsüblichen Zuschlagstoffen, die in Tafeln geliefert werden, werden auf -10° C gekühlt, zerschlagen, mit einer gekühlten Mühle auf eine Korngrösse von 0,4 - 0,8 mm gemahlen und in dichtverschlossenen Polyäthylenbehältern bei 0° C aufbewahrt.

5 Teile Fettsäuretriglycerid werden am Wasserbad geschmolzen und auf eine vorgewärmte Mischung aus 90 Teilen Lactose und 26 Teilen Sorbit gebracht. Neben den in den obigen Beispielen angeführten Zuschlagstoffen Laktose und Sorbit sind auch andere Zuschlagstoffe wie Zucker, Glukose, Fruktose oder Mannitol, Maltodextrin und Dextrine möglich, obwohl man natürlich bevorzugt bei einem Cetylpyridiniumchlorid-Kaugummi Zuckerfreiheit anstreben wird. Es wird heiss gut durchgemischt und mit Kühlsole anschliessend auf 0° C kaltgerührt. In gekühltem Zustand wird die Masse auf eine Korngrösse von 0,2 - 0,5 mm gemahlen und bei 0° C aufbewahrt.

0,4 Teile Cetylpyridiniumchlorid werden in 4 Teilen Äthanol gelöst und in eine homogene Mischung aus 10 Teilen eines Sprengmittels, vorzugsweise z.B. quervernetztes PVP, und 5 Teilen Stärke homogen eingerührt. Als Sprengmittel sind neben den in Beispiel 2 genannten Verbindungen auch Pektine, Formaldehyd-Casein-Produkte und gehärtetes Rizinusöl möglich. Auch das Einarbeiten des Cetylpyridiniumchlorids in eine Fett- oder Ölphase ist denkbar. Anschliessend daran wird im Vakuum bei 60° C umgetrocknet. Die entstehende Pulvermischung wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,2 mm gedrückt. Die Herstellung der weiteren Wirkstoffmatrix erfolgt analog den Zusammensetzungen gemäss Beispiel 2.

Man bringt die granulierten Gummibase und Fettbase in einen Vakuummischer ein, der mit Kühlsole auf 5° C gekühlt wird und fügt Festaromen, Süsstoffe und beispielsweise 15 Teile der Wirkstoffmatrix zu. Man evakuiert, um den Einfluss feuchter Luft und die Gefahr von deren Kondensation zu beseitigen, und mischt die Masse unter Heben und Schwenken des Vakuummischkessels durch. Sodann lässt man Luft einströmen, die maximal 10 % relative Feuchtigkeit enthalten darf und entlädt die fertige Mischung über ein rotierendes Sieb in Vorratsbehälter die ebenfalls bei -5° bis 0° C gelagert werden.

Eine Variante zu dem oben beschriebenen Einbringen von CPC ergibt sich beim anschliessenden Dragieren der verpressten Kerne. Dabei wird CPC teilweise (der Restanteil an CPC wird dann in oben beschriebener Weise in die Matrix-Substanz eingebettet) oder auch vollständig in die Drageedeckenmasse integriert. Durch wiederholtes, schichtweises Aufgiessen oder Aufsprühen der CPC-haltigen Suspensionslösung in einem zuerst kalten Drageekessel bei anschliessender schrittweiser Erwärmung wird eine Drageedecke von gewünschter Dicke erhalten. Die Dragierung kann auch zuckerfrei erfolgen, was natürlich für ein Produkt, das gegen die Bildung von Zahnplaque eingesetzt werden kann, von Bedeutung ist.

Das Verpressen der Masse erfolgt vorzugsweise in gekühlten Tablettenmaschinen.

Ansprüche

1. Kaugummi mit einem Gehalt an 0,05 bis 0,8 Gewichtsteilen eines Mund- und/oder Rachendesinfizies auf 100 Gewichtsteile Kaugummibase und/oder in einer diese umhüllenden Drageeschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Kaugummibase in Granulatform und in Mischung mit 2 bis 15, vorzugsweise 5 bis 10 Gewichtsteilen wenigstens einer lipoiden Substanz vorliegt, vorzugsweise von Di- und Triglyceriden von Fettsäuren, höher viskosen Ölen, Wachsen oder Paraffinöl.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Desinfektionsmittel wenigstens eine der folgenden Verbindungen vorliegt: Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid, Tyrotricin.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung ausserdem 5 bis 20, vorzugsweise 10 bis 15 Gewichtsteile mindestens einer der folgenden Substanzen enthält: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Formaldehyd-Caseinprodukte, gehärtetes Rizinusöl.
4. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem zuckerfreie Zuschlagstoffe enthält.
5. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass 100 Gewichtsteile einer - vorzugsweise auf eine Korngrösse von 0,2 bis 1,0 mm - gemahlene Kaugummibase mit 100 bis 150, vorzugsweise 115 bis 130 Gewichtsteilen von mit Fetten und/oder Wachsen überzogenen Pulverteilchen wenigstens eines Zuschlagstoffes unter Kühlung gemischt werden, wobei der Mischung und/oder einer Drageeschicht auch 0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Desinfektionsmittels zugesetzt und in gekühlten Vorrichtungen zu Tabletten verpresst werden.
6. Verfahren nach Anspruch 5, zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff auf der Substanz aufgebracht wird, die anschliessend mit der granulierten Kaugummibase vermischt und zu Tabletten verpresst wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verpressung in gekühlten Vorrichtungen erfolgt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, zur Herstellung von Tabletten mit einer Drageeschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Tabletten mit der Drageeschicht - vorzugsweise mehrschichtig - überzogen, dabei langsam auf eine Temperatur von 35 bis 60° C, z.B. während 10 bis 20 Min., erwärmt und anschliessend wieder abgekühlt werden.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 9730

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
Y	AT-B- 350 728 (GERGELY) * Insgesamt *	1,2,4	A 61 K 9/68
Y,D	FR-A-2 320 083 (SIGMA-TAN INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE) * Insgesamt *	1,2,4	
D,A	DE-A-2 922 670 (BATTELLE-INSTITUT) * Insgesamt *	6	
D,A	WO-A-8 603 967 (GERGELY) * Insgesamt *	5,7,8	
D,A	US-A-1 396 641 (KING et al.)		
A	GB-A-2 181 646 (MORRIS) * Insgesamt *	1,5	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchesort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 27-08-1990	Prüfer BENZ K. F.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 (03.82) (P0403)